

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Avedol, 6,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Avedol, 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Avedol, 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 6,25 mg, 12,5 mg või 25 mg karvedilooli.

INN. *Carvedilolum*

Teadaolevat toimet omavad abiained: laktoosmonohüdraat 25 mg/50 mg/100 mg ühes tabletis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

6,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid: valged, ovaalsed, mõlemal küljel on poolitusjoon, ühele küljele on märgitud „6.25”. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid: valged, ovaalsed, mõlemal küljel on poolitusjoon, ühele küljele on märgitud „12.5”. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

25 mg õhukese polümeerikattega tabletid: valged, ovaalsed, mõlemal küljel on poolitusjoon, ühele küljele on märgitud „25”. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalne hüpertensioon.

Krooniline stabiilne stenokardia.

Täiendava ravimina mõõduka kuni raske stabiilse kroonilise südamepuudulikkuse korral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Avedol on saadaval 3 tugevusena: 6,25 mg, 12,5 mg ja 25 mg.

Annustamine

Essentsiaalne hüpertensioon

Avedol'i võib kasutada hüpertensiooni ravis monoterapiiana või kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete ravimitega, eriti tiasiiddiureetikumidega. Soovitav on manustamine üks kord ööpäevas, maksimaalne soovitatav ühekordne annus on siiski 25 mg ja soovitatav maksimaalne ööpäevane annus 50 mg.

Täiskasvanud

Soovitatav algannus on 12,5 mg üks kord ööpäevas esimese kahe ööpäeva jooksul. Seejärel jätkatakse ravi annusega 25 mg ööpäevas. Vajadusel võib annust edaspidi järk-järgult suurendada kahepäevaste intervallidega või veelgi harvemini.

Eakad

Soovitatav algannus hüpertensiooni korral on 12,5 mg üks kord ööpäevas, mis võib olla piisav ka jätkuraviks. Kui selle annuse juures on ravivastus siiski ebapiisav, võib annust vajadusel edaspidi järk-järgult suurendada kahepäevaste intervallidega või veelgi harvemini.

Krooniline stabiilne stenokardia

Täiskasvanud

Soovitatav algannus on 12,5 mg kaks korda ööpäevas kahe ööpäeva jooksul. Seejärel jätkatakse ravi annusega 25 mg kaks korda ööpäevas. Vajadusel võib annust edaspidi järk-järgult suurendada kahepäevaste intervallidega või veelgi harvemini. Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 100 mg jagatuna mitmeks annuseks (kaks korda ööpäevas).

Eakad

Soovitatav algannus on 12,5 mg kaks korda ööpäevas kahe ööpäeva jooksul. Seejärel jätkatakse ravi annusega 25 mg kaks korda ööpäevas, mis on maksimaalne soovitatav ööpäevane annus.

Südamepuudulikkus

Mõõduka kuni raske südamepuudulikkuse raviks lisaks tavalisele baasravile diureetikumidega, AKE inhibiitoritega, digitaalisega ja/või vasodilataatoritega. Patsiendi kliiniline seisund peab olema stabiilne (muutusteta NYHA staadiumis, mitte hospitaliseeritud südamepuudulikkuse tõttu) ja baasravi peab olema stabiliseeritud vähemalt 4 nädalat enne ravi. Lisaks peab patsiendil olema vähenenud vasaku vatsakese väljutusmaht, südame löögisagedus peaks olema > 50 lööki minutis ja süstoolne vererõhk > 85 mmHg (vt lõik 4.3).

Algannus on 3,125 mg kaks korda ööpäevas kahe nädala jooksul. Kui algannus on hästi talutav, võib karvedilooli annust suurendada kahepäevaste intervallidega või veelgi harvemini, esmalt 6,25 mg kaks korda ööpäevas, seejärel 12,5 mg kaks korda ööpäevas, millele järgneb 25 mg kaks korda ööpäevas. Soovitatav on annuse suurendamine kuni patsiendi poolt talutava maksimaalse annuseni.

Maksimaalne soovitatav annus on 25 mg, mida manustatakse kaks korda ööpäevas patsientidele kehakaaluga alla 85 kg ja 50 mg kaks korda ööpäevas patsientidele kehakaaluga üle 85 kg, eeldusel, et südamepuudulikkus ei ole raske. Hoolika arstliku järelevalve all võib patsiendi annust ettevaatusega suurendada kuni annuseni 50 mg kaks korda ööpäevas.

Südamepuudulikkuse sümptomite ajutine halvenemine võib tekkida ravi alguses või annuse suurendamise tõttu, eriti raske südamepuudulikkusega haigetel ja/või saades suurte annustega diureetikum-ravi. Tavaliselt ei nõua see ravi katkestamist, kuid annust ei tohi suurendada. Pärast karvediloolravi alustamist või annuse suurendamist tuleb arstil/kardioloogil patsienti jälgida. Enne igat annuse suurendamist tuleb teostada uuring potentsiaalsete südamepuudulikkuse sümptomite halvenemise ja ülemäärase vasodilatatsiooni sümptomite esinemise osas (nt neerude funktsioon, kehakaal, vererõhk, südame löögisagedus ja südamerütm). Südamepuudulikkuse sümptomite halvenemist või vedeliku retentsiooni ravitakse diureetikumi annuse suurendamisega, karvedilooli annust ei tohi enne suurendada, kui patsiendi seisund on stabiliseerunud. Kui tekib bradükardia või AV ülejuhte aja pikenemine, tuleb esmalt kontrollida digoksiini kontsentratsiooni. Mõnikord võib olla vajalik vähendada karvedilooli annust või ravi üldse ajutiselt katkestada. Isegi nendel juhtudel saab karvedilooli annuse tiitrimist sageli edukalt jätkata.

Kui ravi karvedilooliga katkestatakse pikemaks ajaks kui kaheks nädalaks, peab seda uuesti alustama annusega 3,125 mg kaks korda ööpäevas ja suurendama annust järk-järgult nagu eespool soovitatud.

Neerupuudulikkus

Annus tuleb määrata iga patsiendi jaoks individuaalselt, kuid farmakokineetilistest parameetritest lähtuvalt ei ole karvedilooli annuse kohandamine neerupuudulikkusega patsientidel nähtavasti vajalik.

Mõõdukas maksafunktsiooni häire

Annuse kohandamine võib olla vajalik.

Lapsed

Lastel ja noorukitel kasutamise kogemus puudub.

Eakad

Eakad patsiendid võivad olla palju tundlikumad karvedilooli toimete suhtes ja neid tuleb palju hoolikamalt jälgida.

Nagu ka teiste beetablokaatorite kasutamisel ja eriti südame pärgarterite haigustega patsientidel tuleb ravi karvedilooliga lõpetada järk-järgult (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Tablette ei ole vaja võtta koos toiduga. Südamepuudulikkusega patsientidel on siiski soovitatav võtta karvedilooli sisaldavat ravimit koos toiduga, et aeglustada imendumist ja vähendada riski ortostaatilise hüpotensiooni tekkeks.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- NYHA klassifikatsiooni järgi IV staadiumi ebastabiilne/dekompenseeritud südamepuudulikkus, mis vajab intravenooset inotropset ravi.
- Obstruktiivne hingamisteede haigus.
- Kliiniliselt väljendunud maksafunktsiooni häire.
- Varem esinenud bronhospasm või astma.
- Teise või kolmanda astme AV-blokaad (välja arvatud juhul kui patsiendile on püsivalt paigaldatud kardistimulaator).
- Raske bradükardia (< 50 löögi minutis).
- Kardiogeenne šokk.
- Siinussõlme nõrkuse sündroom (sh sinuatriaalne blokaad).
- Raske hüpotensioon (süstoolne vererõhk alla 85 mmHg).
- Metaboolne atsidoos.
- Ravimata feokromotsütoom.
- Rasked perifeerse arteriaalse vereringe häired.
- Samaaegne intravenoosne ravi verapamiili või diltiaseemiga (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Krooniline südame paispuudulikkus

Südame paispuudulikkusega patsientidel võib karvedilooli tiitrimise perioodil esineda vedelikupeetust või südamepuudulikkuse süvenemist. Selliste sümptomite esinemisel tuleb suurendada diureetikumide annust, muutmata karvedilooli annust enne kui patsiendi seisund on kliiniliselt stabiliseerunud.

Mõnikord on vajalik vähendada karvedilooli annust või harvadel juhtudel karvedilooli kasutamine ajutiselt katkestada. Sellised episoodid ei välista edaspidist edukat karvedilooli tiitrimist. Karvedilooli kasutamisel kombineeritult digitaalsete glükosiididega tuleb olla ettevaatlik, sest mõlemad ravimid aeglustavad AV juhtivust.

Karvedilooli tuleb põhimõtteliselt manustada lisaks diureetikumidele, AKE inhibiitoritele, digitaalsetele ja/või vasodilataatoritele. Ravi võib alustada ainult siis, kui patsient on saanud stabiliseeritud baasravi vähemalt 4 nädalat. Dekompenseeritud patsiendid tuleb rekompenseerida.

Raske südamepuudulikkusega patsiente, soolade ja vedeliku mahu vähenemisega, eakaid või madala baasvererõhuga patsiente tuleb jälgida ligikaudu 2 tunni jooksul pärast esimese annuse manustamist või annuse suurendamist, kuna võib tekkida hüpotensioon. Liigsest vasodilatatsioonist põhjustatud hüpotensiooni ravitakse algselt diureetikumidega. Kui sümptomid siiski püsivad, võib AKE inhibiitori annust vähendada. Vajadusel võib karvedilooli annust veelgi vähendada või ravi ajutiselt katkestada. Karvedilooli annust ei tohi uuesti suurendada enne, kui südamepuudulikkuse halvenemisest või vasodilatatsioonist tingitud sümptomid on kontrolli all.

Neerufunktsioon südame paispuudulikkusega patsientidel

Kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel, kellel on madal vererõhk (süstoolne < 100 mmHg), südame isheemiatõbi ja difuusne vaskulaarne haigus ja/või eelnev neerupuudulikkus, on karvediloolravi ajal täheldatud pöörduvat neerufunktsiooni halvenemist. Karvedilooli annuse tiitrimisel peab nende riskifaktoritega südamepuudulikkusega patsientidel jälgima neerufunktsiooni. Kui esineb neerufunktsiooni märkimisväärne halvenemine, peab karvedilooli annust vähendama või ravi katkestama.

Akute müokardinfarkti järgne vasaku vatsakese funktsiooni häire

Enne karvediloolravi alustamist peab patsiendi seisund olema kliiniliselt stabiilne. Patsient peab olema saanud AKE inhibiitorit vähemalt eelnenud 48 tunni jooksul, kusjuures AKE inhibiitori annus peab olema olnud stabiilne vähemalt eelnenud 24 tunni jooksul.

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus

Bronhospastilise komponendiga kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) isikutel, kes ei kasuta suukaudseid ega inhaleeritavaid ravimeid, tuleb karvedilooli kasutamisel olla ettevaatlik ja seda võib kasutada ainult juhul kui potentsiaalne kasu kaalub üles võimaliku riski.

Bronhospasmi soodumusega patsientidel võib võimalik hingamisteede resistentsuse tugevnemine põhjustada respiratoorset distressi. Patsiente tuleb karvediloolravi alustamisel ja annuse kohandamise perioodil hoolikalt jälgida ning kui ravi jooksul tekib ükskõik milliseid bronhospasmile viitavaid nähte, tuleb karvedilooli annust vähendada.

Suhkurtõbi

Karvedilooli manustamisel suhkurtõvega patsientidele tuleb rakendada ettevaatust, sest see võib varjata või vähendada akuutse hüpoglükeemia varajasi nähte ja sümptomeid. Kroonilise südamepuudulikkuse ja diabeediga patsientidel võib karvedilooli kasutamine halvendada kontrolli vere glükoosisisalduse üle.

Perifeerne vaskulaarne haigus

Perifeerse vaskulaarse haigusega patsientidel tuleb karvedilooli kasutada ettevaatusega, sest beetablokaatorid võivad soodustada või süvendada arteriaalse puudulikkuse sümptomeid.

Raynaud' fenomen

Perifeersete vereringehäiretega patsientidel (nt Raynaud' fenomeni korral) tuleb karvedilooli kasutada ettevaatusega, sest see võib halvendada haiguse sümptomaatikat.

Türotoksikoos

Karvedilool võib varjata türotoksikoosi sümptomeid.

Anesteesia ja suured kirurgilised operatsioonid

Patsientidel, kellel teostatakse üldkirurgiline operatsioon, tuleb rakendada ettevaatust, sest karvedilooli kasutamisel koos anesteetikumidega võib olla negatiivne inotroopne toime.

Bradükardia

Karvedilool võib põhjustada bradükardiat. Kui pulss langeb alla 55 löögi minutis, tuleb karvedilooli annust vähendada.

Ülitundlikkus

Ettevaatlik tuleb olla karvedilooli manustamisel patsientidele, kellel on varem esinenud tõsiseid ülitundlikkusreaktsioone, samuti desensibiliseerivat ravi saavatel patsientidel, sest beetablokaatorid võivad suurendada nii tundlikkust allergeenide suhtes kui anafülaktiliste reaktsioonide tõsidust.

Psoriaas

Patsiendid, kellel on varem esinenud beetablokaator-raviga kaasnev psoriaas, võivad karvedilooli kasutada üksnes pärast kasu/riski suhte kaalumist.

Samaaegne kasutamine koos kaltsiumikanali blokaatoritega

Patsientidel, kes saavad samaaegselt raviks verapamiili või diltiaseemi tüüpi kaltsiumikanali blokaatoreid või teisi antiarütmikume, on vajalik hoolikalt jälgida vererõhku ja EKG-d. Veenisisest koosmanustamist tuleb vältida (vt lõik 4.5).

Feokromotsütoom

Feokromotsütoomiga patsientidel tuleb enne mis tahes beetablokaatori kasutamist alustada ravi alfablokaatoriga. Karvediloolil on nii alfa- kui beetablokeeriv farmakoloogiline toime, kuid puudub kogemus ravimi kasutamisega selle seisundi puhul. Seetõttu tuleb rakendada ettevaatust karvedilooli manustamisel patsientidele, kellel kahtlustatakse feokromotsütoomi.

Prinzmetal'i variantstenokardia

Prinzmetal'i variantstenokardiaga patsientidel võivad mitteselektiivse beetablokeeriva toimega ained põhjustada valu rinnus. Puudub kliiniline kogemus karvedilooli kasutamisega nendel patsientidel, kuid karvedilooli alfablokeeriv toime võib selliseid sümptomeid ära hoida. Sellele vaatamata tuleb olla ettevaatlik, kui karvedilooli manustatakse patsientidele, kellel kahtlustatakse Prinzmetal'i variantstenokardiat.

Kontaktläätsed

Kontaktläätsede kandjaid tuleb teavitada võimalikust pisaraerituse vähenemisest.

Ärajätusündroom

Karvediloolravi ei tohi lõpetada järsku, eriti patsientidel, kellel on südame isheemiatõbi. Karvedilooli annust tuleb järk-järgult vähendada (kahenädalase perioodi jooksul).

Tsimitidiini samaaegsel manustamisel karvedilooliga tuleb olla ettevaatlik, kuna karvedilooli toimed võivad tugevneda (vt lõik 4.5).

Patsiente, kellel on teadaolevalt debrisoквиini metabolism aeglustunud, peab ravi alustamisel hoolikalt jälgima (vt lõik 5.2).

Kuna kliinilised kogemused on piiratud, ei tohi karvedilooli manustada patsientidele, kellel on ebastabiilne või sekundaarne hüpertensioon, ortostaas, akuutne põletikuline südamehaigus, hemodünaamiliselt oluline südameklapi või väljavoolu trakti obstruktsioon, kaugelearenenud perifeersetes arterites haigus või kes saavad samaaegselt ravi alfa₁-retseptorite antagonistidega või alfa₂-retseptorite agonistidega.

Negatiivse dromotroopse toime tõttu tuleb karvedilooli esimese astme südameblokaadiga patsientidele manustada ettevaatusega.

See ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasi puudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetilised koostoimed

Karvedilool on P-glükoproteiini substraat kui ka inhibiitor. Seetõttu võib P-glükoproteiini poolt transporditavate ravimite biosaadavus samaaegselt karvedilooli manustamisel suurened. Lisaks võivad karvedilooli biosaadavust mõjutada P-glükoproteiini indutseerijad või inhibiitorid.

CYP2D6 ja CYP2C9 inhibiitorid kui ka indutseerijad võivad karvedilooli süsteemset ja/või presüsteemset metabolismi stereoselektiivselt muuta, põhjustades R- ja S-karvedilooli plasmataseme suurenemist või vähenemist. Mõned näited, mida on täheldatud patsientidel või tervetel vabatahtlikel, on toodud allpool, kuid see nimikiri ei ole lõplik.

Digoksiin

Digoksiini ja karvedilooli samaaegselt manustamisel suureneb digoksiini kontsentratsioon ligikaudu 15% võrra. Nii digoksiin kui ka karvedilool aeglustavad AV juhtivust. Karvediloolravi alustamisel, kohandamisel või lõpetamisel on soovitatav sagedamini kontrollida digoksiini taset (vt lõik 4.4).

Rifampitsiin

12 terve vabatahtlikuga läbi viidud uuringus vähendas rifampitsiin karvedilooli plasmataset ligikaudu 70% võrra; kõige tõenäolisemalt P-glükoproteiini indutseerimise teel, mis põhjustas karvedilooli imendumise vähenemise seedetraktist.

Tsimetidiin

Tsimetidiin suurendas AUC-d ligikaudu 30% võrra, põhjustamata mingit muutust C_{max} väärtuses. Kuna tsimetidiini toime karvedilooli tasemele on suhteliselt nõrk, on tõenäosus kliiniliselt oluliste koostoimete tekkeks siiski vähene.

Tsüklosporiin

Kahes uuringus, milles siiratud neeru ja südamega patsiendid said suukaudset tsüklosporiini, näidati karvediloolravi alustamise järgselt tsüklosporiini plasmataseme suurenemist. Ligikaudu 30%-l patsientidest tuli tsüklosporiini annust vähendada, et hoida tsüklosporiini taset terapeutilises vahemikus, samas kui ülejäänud patsientidel ei olnud annust vaja kohandada. Tsüklosporiini annust vähendati seda vajavatel patsientidel keskmiselt 20%. Kuna konkreetsete üksikisikute vajadus annuse kohandamise järele on väga varieeruv, on pärast karvediloolravi alustamist soovitatav jälgida hoolikalt tsüklosporiini kontsentratsioone ning kohandada tsüklosporiini annust vastavalt vajadusele.

Amiodaroon

Südamepuudulikkusega patsientidel vähendas amiodaroon S-karvedilooli kliirensit tõenäoliselt CYP2C9 inhibeerimise teel. Keskmise R-karvedilooli plasmataase ei muutunud. Seetõttu esineb võimalik risk S-karvedilooli plasmataseme suurenemisest põhjustatud suurema beetablokaadi tekkeks.

Fluoksetiin

10 südamepuudulikkusega patsiendiga läbi viidud randomiseeritud ristuvast uuringus põhjustas fluoksetiini (tugev CYP2D6 inhibiitor) samaaegne manustamine karvedilooli metabolismi stereoselektiivse inhibeerimise koos keskmise R(+) enantiomeeri AUC 77%-lise suurenemisega. Samas ei täheldatud ravirühmade vahel erinevusi kõrvaltoimete, vererõhu ega südame löögisageduse osas.

Farmakodünaamilised koostoimed

Insuliin või suukaudsed hüperglükeemilised ravimid

Beetablokeerivate omadustega ained võivad tugevdada insuliini ja suukaudsete hüperglükeemiliste ravimite vere glükoositaset langetavat toimet. Hüperglükeemia nähud (eriti tahhükardia) võivad olla nõrgemad või varjatud. Seetõttu on insuliini või suukaudseid hüperglükeemilisi ravimeid saavatel patsientidel soovitatav vere glükoosisaldust regulaarselt jälgida.

Digoksiin

Beetablokaatorite ja digoksiini kombineeritud kasutamine võib põhjustada aditiivset atrioventikulaarse (AV) juhteaja pikendamist.

Verapamiil, diltiaseem, amiodaroon või muud antiarütmikumid

Kombinatsioon karvedilooliga võib suurendada riski AV juhtehäirete tekkeks (vt lõik 4.4). Karvedilooli ja I klassi antiarütmikumide või (suukaudse) amiodarooni koosmanustamisel tuleb patsienti hoolikalt jälgida. Amiodarooni saavatel patsientidel on kohe pärast ravi alustamist beetablokaatoriga esinenud bradükardiat, südameseiskust ja vatsakeste fibrillatsiooni. Samaaegsel Ia või Ic klassi antiarütmikumide intravenoosel manustamisel esineb südamepuudulikkuse tekkerisk.

Kaltsiumikanali blokaatorid (vt lõik 4.4)

Karvedilooli manustamisel koos diltiaseemiga on üksikjuhtudel täheldatud südame juhtehäireid (harvadel juhtudel koos hemodünaamika häiretega). Kui karvedilooli manustatakse suukaudselt koos verapamiili või diltiaseemi tüüpi kaltsiumikanali blokaatoritega, on sarnaselt teistele beetablokaatoritele soovitatav jälgida EKG-d ja vererõhku.

Klonidiin

Klonidiini manustamine koos beetablokaatoritega võib tugevdada vererõhku langetavat ja südame löögisagedust vähendavat toimet. Beetablokaatorite ja klonidiini kombineeritud ravi lõpetamisel tuleb esmalt ära jätta beetablokaator. Klonidiinravi võib seejärel lõpetada mõni päev hiljem, vähendades annust järk-järgult.

Hüpertensioonivastased ravimid

Karvedilool võib sarnaselt teistele beetablokaatoritele tugevdada muude samaaegselt manustatud hüpertensioonivastaste ravimite (nt alfa₁-retseptori antagonistid) või ühe kõrvaltoimena hüpotensiooni põhjustavate ravimite toimet.

Samaaegne ravi reserpiini, guanetidiini, metüüldopa, guanfatsiini ja monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega (välja arvatud MAO-B-inhibiitorid) võib viia südame löögisageduse täiendava aeglustumiseni. Soovitatav on jälgida elutähtsaid näitajaid.

Katehholamiinide taset langetavad ained

Patsiente, kes võtavad nii beetablokeerivate omadustega aineid kui ka katehholamiinide taset langetavaid aineid (nt reserpiin ja monoamiini oksüdaasi inhibiitorid), tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni ja/või raske bradükardia nähtude suhtes.

Anesteetikumid

Karvedilooli ja anesteetikumide vahelise sünergistliku negatiivse inotropse ning hüpotensiivse toime tõttu on anesteesia ajal soovitatav elulisi näitajaid hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Dihüdropüridiinid

Karvedilooli ja dihidropüridiinide samaaegne manustamine peab toimuma hoolika järelevalve all, kuna on teatatud südamepuudulikkusest ja raskest hüpertensioonist.

Nitraadid

Hüpotensiivse toime tugevnemine.

Östrogeenid ja kortikosteroidid

Karvedilooli antihüpertensiivne toime väheneb vee ja soolade retentsiooni tõttu.

MSPVA-d

Mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-d) ja beetablokaatorite samaaegne kasutamine võib põhjustada vererõhu tõusu ja halvemat kontrolli vererõhu üle.

Alfamimeetilise ja beetamimeetilise toimega sümpatomimeetikumid

Risk hüpertensiooni ja liigse bradükardia tekkeks.

Ergotamiin

Suureneb vasokonstriksioon.

Neuromuskulaarsed blokaatorid

Neuromuskulaarse blokaadi tugevnemine.

Beetaagonistlikud bronhodilataatorid

Mitteselektiivsetel beetablokaatoritel on vastupidine mõju beetaagonistlikele bronhodilataatoritele. Soovitav on patsiente hoolikalt jälgida.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Karvedilooli kasutamisega rasedatel naistel puudub piisav ravikogemus.

Loomkatsed ei ole piisavad, et teha järeldusi toime kohta tiinusele, embrüo/loote arengule, poegimisele ja sünnijärgsele arengule (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Karvedilooli ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul kui võimalik kasu kaalub üles potentsiaalse riski.

Beetablokaatorid vähendavad platsentaarset perfusiooni, mis võib viia loote intrauteriinse surma, iseeneslikke abortide ja enneaegsete sünnitusteni. Lisaks võivad lootel ja vastsündinul esineda kõrvaltoimed (eeskätt hüpoglükeemia ja bradükardia). Vastsündinul võib postnataalsel perioodil olla suurenenud risk südame ja kopsu komplikatsioonide tekkeks. Loomkatsetes ei ole karvedilooli teratogeensust sisuliselt tõestatud (vt ka lõik 5.3).

Imetamine

Loomkatsetes on tõestatud, et karvedilool või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Ei ole teada, kas karvedilool eritub inimese rinnapiima. Seetõttu ei ole karvedilooli manustamise ajal soovitatav last rinnaga toita.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Karvedilooli mõju kohta autojuhtimise või masinatega töötamise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

Kuna ravimi toime üksikisikutele võib olla erinev (nt pearinglus, väsimus), võib see kahjustada autojuhtimise, masinate käsitlemise või kindla toetuspinna kohtades töötamise võimet. See kehtib eriti ravi alustamisel, annuse suurendamise järgselt, ravimi vahetamisel või alkoholiga koos kasutamisel.

4.8 Kõrvaltoimed

(a) Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõrvaltoimete esinemissagedus ei ole annusest sõltuv, välja arvatud pearinglus, nägemishäired ja bradükardia.

(b) Kõrvaltoimete loetelu

Enamiku karvedilooli kõrvaltoimete tekkerisk on kõigi näidustuste puhul ühesugune. Erandeid on kirjeldatud alalõigus (c).

Esinemissageduste kategooriad on järgmised:

Väga sage	$\geq 1/10$
Sage	$\geq 1/100$ ja $< 1/10$
Aeg-ajalt	$\geq 1/1000$ ja $< 1/100$
Harv	$\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1000$
Väga harv	$< 1/10\ 000$

Infektsioonid ja infestatsioonid

Sage: bronhiit, pneumoonia, ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon

Vere ja lümfisüsteemi häired

Sage: aneemia

Harv: trombotsütopeenia

Väga harv: leukopeenia

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: ülitundlikkus (allergiline reaktsioon)

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: kehakaalu suurenemine, hüperkolesteroleemia, vere glükoosisalduse kontrolli halvenemine (hüperglükeemia, hüpopglükeemia) olemasoleva suhkurtõvega patsientidel

Psühhiaatrilised häired

Sage: depressioon, masendustunne

Aeg-ajalt: unehäired

Närvisüsteemi häired

Väga sage: pearinglus, peavalu

Aeg-ajalt: presüünkoop, süünkoop, paresteesia

Silma kahjustused

Sage: nägemiskahjustus, vähenenud pisaravool (kuivsilmsus), silmaärritus

Südame häired

Väga sage: südamepuudulikkus

Sage: bradükardia, tursed, hüpervoleemia, vedelikupeetus

Aeg-ajalt: atrioventrikulaarne blokaad, stenokardia

Vaskulaarsed häired

Väga sage: hüpotensioon

Sage: ortostaatiline hüpotensioon, perifeersed vereringehäired (külmad jäsemed, perifeerne veresoonte haigus, vahelduva lonkamise ja Raynaud' sündroomi ägenemine)

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: düspnoe, kopsuturse, astma eelsoodumusega patsientidel

Harv: ninakinnisus

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, düspepsia, kõhuvalu

Väga harv: suu kuivus

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv:alaniinaminotransferaasi (ALAT), aspartaaminotransferaasi (ASAT) ja gammaglutamüültransferaasi (GGT) taseme tõus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: nahareaktsioonid (nt allergiline eksanteem, dermatiit, urtikaaria, kihelus, psoriaatilised ja lameda lihheni laadsed nahakahjustused), alopeetsia

Väga harv: rasked kutaansed kõrvaltoimed (nt multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs)

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: valu jäsemetes

Neerude ja kuseteede häired

Sage: neerupuudulikkus ja neerufunktsiooni kõrvalekalded patsientidel, kellel on difuusne vaskulaarne haigus ja/või olemasolev neerupuudulikkus, urineerimishäired

Väga harv: kusepidamatus naistel

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt: erektsioonihäired

Väga harv: impotentsus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: astenia (väsimus)

Sage: valu

(c) Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Pearinglus, sünnikoop, peavalu ja astenia on tavaliselt kerged ja esinevad tõenäolisemalt ravi alustamisel.

Südame paispuudulikkusega patsientidel võib karvedilooli annuse tiitrimise perioodil esineda südamepuudulikkuse süvenemist ja vedeliku peetust organismis (vt lõik 4.4).

Sageli on teatatud südamepuudulikkusest, mis on nii platseebo- kui karvediloolravi saavatel patsientidel esinev kõrvaltoime (vastavalt 14,5% ja 15,4% akuutse müokardiinfarkti järgse vasema vatsakese funktsiooni langusega patsientidel).

Kroonilise südamepuudulikkuse ja madala vererõhuga patsientidel, südame isheemiatõvega ja difuusse vaskulaarse haigusega ja/või olemasoleva neerupuudulikkusega patsientidel on karvediloolravi puhul täheldatud pöörduvat neerufunktsiooni halvenemist (vt lõik 4.4).

Klassiomase toimena võivad beetaadrenergiliste retseptorite blokaatorid põhjustada latentse diabeedi manifesteerumist, manifesteerunud diabeedi süvenemist ja pärssida vere glükoositasakaalu reguleerimist.

Karvedilool võib naistel põhjustada kusepidamatust, mis taandub pärast ravimi ära jätmist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Nähud ja sümptomid

Üleannustamisel võib esineda raske hüpotensioon, bradükardia, südamepuudulikkus, kardiogeenne šokk ja südameseiskus. Samuti võivad esineda hingamishäired, bronhospasm, oksendamine, teadvustaseme langus ja generaliseerunud krampid.

Ravi

Lisaks üldisele toetavale ravile tuleb jälgida elulisi näitajaid ja vajadusel neid intensiivravigimustes korrigeerida.

Liigse bradükardia raviks võib kasutada atropiini, vatsakeste funktsiooni toetamiseks on soovitatav manustada intravenoosselt glükagooni või sümpatomimeetikume (dobutamiin, isoprenaliin). Kui vajatakse positiivset inotroopset toimet, tuleb kaaluda fosfodiesteraasi inhibiitorite (PDE) kasutamist. Kui perifeerne vasodilatsioon on peamine üleannustamise sümptom, tuleb patsiendile manustada noradrenaliini või norfenefriini, jälgides pidevalt patsiendi vereringet. Ravimresistentse bradükardia korral tuleb paigaldada kardiostimulaator.

Bronhospasmide raviks tuleb patsiendile anda beetasümpatomimeetikume (aerosoolina või intravenoosselt) või manustada intravenoosselt aeglase süste või infusioonina aminofüllüüni. Kui patsiendil on krampid, on soovitatav manustada diasepaami või klonasepaami aeglase intravenoosse süstena.

Raske üleannustamise korral, kui patsiendil on šoki sümptomid, peab toetavat ravi jätkama piisavalt pika aja jooksul, st kuni patsiendi seisundi stabiliseerumiseni, kuna oodata võib karvedilooli eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemist ning karvedilooli ümberjaotumist süvaruumidest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: alfa- ja beetablokaatorid

ATC-kood: C07AG02

Karvedilool on veresooni laiendav mitteselektiivne beetablokaator, mis vähendab perifeerset vaskulaarset resistentsust selektiivse alfa₁-retseptorite blokaadiga ja pärsib reniin-angiotensiin süsteemi mitteselektiivse beetaretseptori blokaadiga. Reniini aktiivsus plasmas väheneb ja vedeliku retentsiooni esineb harva.

Karvediloolil puudub täiesti sisemine sümpatomimeetiline aktiivsus (ISA). Nagu propranoloolil on sel ka membraane stabiliseerivad omadused.

Karvedilool on ratsemaat kahest stereoisomeerist. Loomudelites on leitud mõlemal enantiomeeril alfaadrenergilisi retseptoreid blokeeriv aktiivsus. Mitte-selektiivset beeta₁- ja beeta₂-adrenoretseptorite blokaadi põhjustab peamiselt S(-) enantiomeer.

Karvedilooli ja selle metaboliitide antioksidantseid omadusi on näidatud *in vitro* ja *in vivo* loomkatsetes ning *in vitro* mitmetel inimese rakukultuuridel.

Hüpertensiivsetel patsientidel ei ole vererõhu langus seotud samaaegse perifeerse resistentsuse suurenemisega, nagu on leitud puhaste beetablokaatorite puhul. Südame löögisagedus on veidi vähenenud. Väljutusmaht jääb muutumatuks. Neerude verevarustus ja neerude funktsioon jäävad normaalseks, nagu ka perifeerne vereringe, mistõttu jäsemete külmust, mida beetablokaatoritega esineb tihti, on siin täheldatud harva. Hüpertensiivsetel patsientidel tõstab karvedilool plasmast norepinefriini kontsentratsiooni.

Stenokardiaga patsientide pikaajalisel ravil on täheldatud, et karvediloolil on isheemiaavastane toime ja see vähendab valu. Hemodünaamikat käsitlevad uuringud näitasid, et karvedilool vähendab ventrikulaarset eel- ja järelkoormust. Vasaku vatsakese funktsioonihäirega või südame paispuudulikkusega patsientidel omab karvedilool soodsat toimet hemodünaamikale ja vasaku vatsakese väljutusfraktsioonile ja dimensioonile.

Karvediloolil ei ole negatiivset toimet seerumi lipiidide ega elektrolüütide profiilile. HDL (kõrge tihedusega lipoproteiinid) ja LDL (madala tihedusega lipoproteiinid) suhe jääb normaalseks.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Üldine kirjeldus

Suu kaudu manustatud karvedilooli absoluutne bioaadavus on ligikaudu 25%. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub ligikaudu 1 tunni jooksul pärast manustamist. Annuse ja plasmakontsentratsiooni vahel on lineaarne sõltuvus. Debrisokviini aeglaselt hüdroksüleerivatele patsientidel on karvedilooli kontsentratsioon plasmast 2...3 korda suurenenud võrreldes kiirete debrisokviini metaboliseerijatega. Toit ei mõjuta bioaadavust, ehkki maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg pikeneb. Karvedilool on väga lipofiilne aine. Ligikaudu 98...99% karvediloolist seondub plasmavalkudega. Selle jaotusruumala on ligikaudu 2 l/kg. Suukaudse manustamise järgselt metaboliseerub esmasel maksapassaažil ligikaudu 60...75%.

Karvedilooli keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg jääb vahemikku 6...10 tundi. Plasma kliirens on ligikaudu 590 ml/min. Eliminatsioon toimub peamiselt sapiga. Karvedilooli peamiseks eliminatsiooniteeks on eritumine väljaheitega. Vähene kogus elimineeritakse neerude kaudu metaboliitidena.

On leitud, et karvedilool metaboliseerub laialdaselt mitmeteks metaboliitideks, mis erituvad peamiselt sapiga. Karvedilool metaboliseerub maksas peamiselt aromaatses tsükli oksüdatsioonil ja glükuronisatsioonil. Fenooltsükli demetüleerimisel ja hüdroksüleerimisel tekib kolm aktiivset metaboliiti, millel on beetaadrenoretseptorit blokeerivad omadused. Võrreldes karvedilooliga on nendel kolmel aktiivsel metaboliidil nõrk vasodilateeriv toime. Prekliiniliste uuringute alusel on 4'-hüdroksüfenoolmetaboliidi beetaadrenoretseptorit blokeeriv toime 13 korda tugevam kui karvediloolil. Samas on aga metaboliitide kontsentratsioonid inimesel ligikaudu 10 korda väiksemad kui karvediloolil. Karvedilooli kaks hüdroksükarbasooli metaboliiti on väga tugevatoimelised antioksidandid, st 30...80 korda tugevamad kui karvedilool.

Omadused patsiendil

Karvedilooli farmakokineetikat mõjutab patsiendi vanus; karvedilooli tase plasmast on eakatel ligikaudu 50% kõrgem kui noorematel isikutel. Maksatsirroosiga patsientidel teostatud uuringus oli karvedilooli bioaadavus neli korda suurem, maksimaalne plasmakontsentratsioon viis korda suurem ning jaotusruumala kolm korda suurem kui tervetel isikutel. Mõnedel hüpertensiivsetel mõõduka (kreatiniini kliirens 20...30 ml/min) või raske (kreatiniini kliirens < 20 ml/min) neerupuudulikkusega patsientidel suurenes karvedilooli plasmakontsentratsioon ligikaudu 40...55% võrra võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Siiski varieerusid tulemused suurtes piirides.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Karvedilooli teratogeenne toime ei ole loomkatsetes tõendatud. Embrüotoksilist toimet täheldati vaid pärast suurte annuste manustamist küülikutele. Nende leidude tähendus inimesel on ebaselge. Beetablokaatorid vähendavad platsentaarset perfusiooni, mille tagajärjedeks võivad olla intrauterinne loote surm, iseeneslikud abordid ja enneaegne sünnitus. Lisaks on loomkatsetes näidatud, et karvedilool läbib platsentaarbarjääri, mistõttu tuleb meeles pidada ka alfa- ja beetablokeerivate toimete võimalikke tagajärgi inimese lootele ja vastsündinule. Sarnaselt teistele alfa- ja beetablokaatoritele on sellisteks toimeteks perinataalne ja neonataalne distress (bradükardia, hüpotensioon, respiratoorne depressioon, hüpoglükeemia, hüpothermia). Vastsündinutel on sünnijärgsel perioodil suurenenud risk südame ja kopsude tüsistuste tekkeks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos
Laktoosmonohüdraat
Krospovidoon CL
Povidoon K30
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E 171)
Trietüültsitraat
Makrogool 8000
Polüdekstroos

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
Blistrid: Hoida temperatuuril kuni 30°C.
HDPE-pudelid: Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Plastikpudel (HDPE) polüpropüleenist korgimaterjaliga või blister (PVC/alumiinium)
Pakendi suurused: 30 või 60 õhukese polümeerikattega tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pharmaceutical Works Polpharma SA
19 Pelplińska
83-200 Starogard Gdański
Poola

8. MÜÜGILOA NUMBRID

6,25 mg: 579108
12,5 mg: 579208
25 mg: 579408

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18.04.2008
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.11.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juulis 2014